

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-172956

(43)Date of publication of application : 04.07.1990

(51)Int.CI.

C07C229/36

C07C227/16

(21)Application number : 63-326458

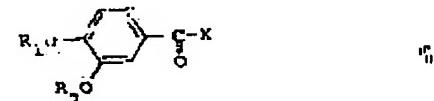
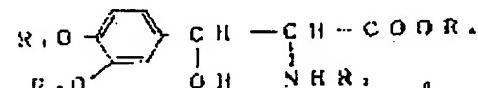
(22)Date of filing : 23.12.1988

(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD

(72)Inventor : ISHIZUMI KIKUO
TERAJIMA TORU
KOJIMA ATSUYUKI**(54) NEW PROCESS FOR PRODUCING ERYTHRO-3-(3,4-DIHYDROXYPHENYL) SERINE DERIVATIVE****(57)Abstract:**

PURPOSE: To easily obtain the subject compound useful as a synthetic intermediate for erythro-3-(3,4-dihydroxyphenyl) serine having antihypertensive action by using a keto-amino acid derivative as a raw material and stereoselectively reducing the derivative.

CONSTITUTION: The objective compound of formula II can be produced by the stereoselective reduction of a keto-amino acid derivative of formula I (R1 and R2 independently or together form protective group for phenolic hydroxyl group; R3 is H or amino-protecting group; R4 is H or carboxy-protecting group). The stereoselective reduction is carried out e.g. by the catalytic reduction using a metallic catalyst or the chemical reduction with a metal-hydrogen complex compound. The keto-amino acid derivative of formula I is synthesized e.g. by reacting an acid halide of formula III with an isonitrile compound of formula IV, hydrolyzing the product under acidic condition and reacting with a compound of formula R3-X.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 平2-172956

⑬ Int. Cl.
 C 07 C 229/36
 227/16

識別記号 庁内整理番号
 6516-4H

⑭ 公開 平成2年(1990)7月4日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 エリスロー-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリン誘導体の新規製造法

⑯ 特 願 昭63-326458
 ⑰ 出 願 昭63(1988)12月23日

⑱ 発明者 石墨 紀久夫 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

⑲ 発明者 寺島 徹 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

⑳ 発明者 小島 淳之 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

㉑ 出願人 住友製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目40番地

㉒ 代理人 弁理士 高島 一

明細書

1. 発明の名称

エリスロー-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリン誘導体の新規製造法

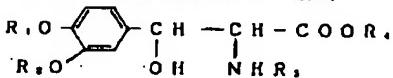
2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、R₁およびR₂は、それぞれまたは両者が一緒にになってフェノール性水酸基の保護基を示し、R₁は水素あるいはアミノ基の保護基を示し、R₂は水素あるいはカルボキシル基の保護基を示す。)

で表わされるケトーアミノ酸誘導体を立体選択的に還元することを特徴とする一般式



(式中、R₁、R₂およびR₃は前記と同じ意味を有する。)

で表わされるエリスロー-3-(3,4-ジヒドロ

キシフェニル)セリン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は抗高血圧作用を有するエリスロー-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリン(特開昭50-49252号)(以下、エリスロー-DOPSと略称する)を製造するために有用な中間体である一般式



(式中、R₁およびR₂は、それぞれまたは両者が一緒に结合起来てフェノール性水酸基の保護基を示し、R₁は水素あるいはアミノ基の保護基を示し、R₂は水素あるいはカルボキシル基の保護基を示す。)

で表わされるエリスロー-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリン誘導体(以下、エリスロー-DOPS誘導体(1)という)の新規製造方法に関する。

(従来技術・発明が解決しようとする課題)

特開平2-172956 (2)

従来のエリスロー-DOPS 誘導体 (I) の製造方法としては、グリシンとビペロナールとを塩基性条件下で総合させ、スレオ／エリスロー-DOPS 誘導体混合物を合成し (薬学雑誌、67, 218 (1947))、さらに上記スレオ／エリスロー-DOPS 誘導体混合物またはその塩の再結晶による分離精製を繰り返す (特開昭60-172975号明細書) か、またはクロマトグラフィーで分離精製 (Heterocycles, 19, 1797 (1982)) する方法が知られている。

上記の公知の方法ではエリスロー-DOPS 混合体(1)を得るために、一旦スレオ／エリスロー-DOPS 混合物を単離した後、エリスロー体の分離を行なうという煩雑な操作を必要とするという問題点がある。

さらに、光学活性なエリスロー-DOPS 携帯体（1）を製造する場合にはラセミー-エリスロー-DOPS 携帯体（1）を一旦得た後、これを光学分割することによって製造している（特開昭60-258149、特開昭60-172975号）。

本発明において、R₁ および R₂ で表わされるフェノール性水酸基の保護基とは、当該保護基を脱離させることによってエリスロ- DOPS を製造し得る基であれば特に制限はなく、かかる基としては、例えば低級脂肪族基、非置換あるいは置換アラルキル基、非置換あるいは置換ヘテロアリールアルキル基、アシル基、脂肪族-オキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、置換スルホニル基等が例示され、また R₁ および R₂ とが一緒にになって形成される保護基としてはアセトナイト基、メチレン基、ジフェニルメチレン基等が例示される。

R₁ および R₂ に関する低級脂肪族基は鎖状、環状のいずれでもよく、また飽和、不飽和のいずれでもよい。かかる基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、1-エトキル基等の炭素数 1～4 の低級アルキル基、シクロヘキシル基、シクロヘキシルメチル基等の炭素数 3～10 のシクロアルキル基、アリル基等の炭素数 1～4 の低級アルケニル基等が例示される。

このように従来法は、煩雑であるところから、より簡便で、工業的に効率よくエリスロー-DOP-S 標準体(1)を製造する方法が検討されている。

(課題を解決するための手段)

かかる状況下、本発明者らは立体選択的に効率よくエリスロー-DOPS誘導体(Ⅰ)を合成する方法を検討した。その結果、後記一般式(Ⅱ)で表わされる化合物であるケトアミノ酸誘導体を還元することで立体選択的にエリスロー-DOPS誘導体(Ⅰ)が得られることを見出し、本発明方法を完成した。

すなわち、本發明は一般式



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は前記と同様)

で表わされるケトーアミノ酸誘導体（以下、ケトーアミノ酸誘導体（Ⅱ）という）を立体選択的に還元することを特徴とするエリスロ- DOPS 誘導体（Ⅰ）の製造法である。

R₁ および R₂ に関する非置換あるいは置換アルキル基としては、例えばベンジル基、o-二トロベンジル基、9-アンスリルメチル基等が例示される。

R_1 および R_2 に関する非置換あるいは置換ヘテロアリールアルキル基としては 4-ビコリル基等が例示される。

R₁ および R₂ に関するアシル基としてはアセチル基、ビパロイル基等の炭素数 1 ~ 6 のアルカノイル基、ベンゾイル基等の芳香族アシル基等が例示される。

R₁ および R₂ に関する脂肪族-オキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等の置換または非置換の炭素数 2～6 のアルコキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基等の炭素数 3～7 のアルケニルオキシカルボニル基等が例示される。

R_1 および R_2 に関するアラルキルオキシカルボニル基としてはベンジルオキシカルボニル基等が例示される。

R₁ および R₂ に関する置換スルホニル基としてはメタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等が例示される。

R₃ で表わされるアミノ基の保護基としては、アシル基、脂肪族-オキシカルボニル基、置換または非置換アラルキル基等が例示される。

R₄ に関するアシル基としては、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、アセトアセチル基、iso-ブタノイル基等の置換または非置換の炭素数1～6のアルカノイル基、フェニルアセチル基、あるいはベンゾイル基、2-メトキシベンゾイル基、o-ニトロベンゾイル基等の置換または非置換芳香族アシル基等が例示される。

脂肪族-オキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、ジイソプロピルメチルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-メルカブトエトキシカルボニル基、2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル基、2-(p-トルエンスルホニル)エチルオキシカ

ルボニル基、iso-ブトキシカルボニル基、1-ブトキシカルボニル基、1-アミルオキシカルボニル基等の置換または非置換の炭素数2～10のアルコキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基等の炭素数2～10のアルケニルオキシカルボニル基、シクロプロピルメチルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等の環状脂肪族-オキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基等のアリールオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメチルオキシカルボニル基、1-メチル-1-フェニルエチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基等が例示される。

R₅ に関して、置換または非置換アラルキル基としてはベンジル基、o-ニトロベンジル基、トリチル基等が例示される。

さらに、R₆ で表わされるカルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、o-ブロピル基、iso-ブロピル基、n-ブチル基、1-ブチル基等の炭素数1～4のアルキル基、ベンジル基等のアラルキル基、メトキシメチル基等のアルコキシアルキル基、アリル基等のアルケニル基等が例示される。

本発明はケト-アミノ酸誘導体(Ⅱ)を立体選択的に還元してエリスロー-DOPS誘導体(Ⅰ)を製造するものであるが、立体選択的還元法としては、例えば金属触媒を用いる接触還元、金属水素錯化合物を用いる化学還元が挙げられる。

(a) 接触還元法

ケト-アミノ酸誘導体(Ⅱ)を不活性溶媒中、接触還元触媒の存在下、水素ガスと接触させることにより、還元触媒としては、一般にケトンをアルコールに還元するものが通用できるが、望ましいものとして、酸化白金等の白金系触媒、パラジウム-炭素などのパラジウム系触媒、ラネニッケル等のニッケル系触媒、トリフェニルホスフィ

ノクロロロジウム等のロジウム系触媒等が挙げられる。

また、不活性溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、およびこれらの任意の混合溶媒を用いることができる。反応の進行を促進するために塩酸、硫酸等の酸を反応液に加えることもできる。その反応温度、水素圧に関しては、加温加压条件下も可能であるが、常温常压条件で充分反応は進行し、場合によっては、冷却で行なうこともできる。

(b) 化学還元法

ケト-アミノ酸誘導体(Ⅱ)を不活性溶媒中、金属水素錯化合物と反応させることによつてもエリスロー-DOPS誘導体(Ⅰ)が得られる。

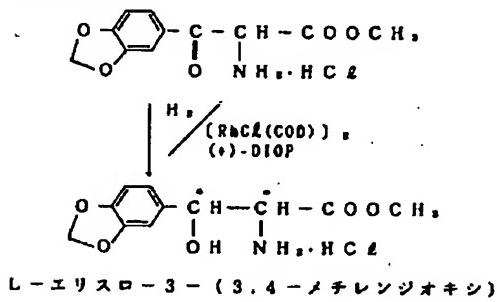
使用される金属水素錯化合物としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナ

トリウム等の水素化ホウ素化合物が望ましい。

不活性溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の溶媒の中から、適当な溶媒を金属水素錯化合物と組合させて使用できる。

反応は加温条件下も可能であるが、一般的には室温または室温以下の温度で充分進行する。

なお、光学活性なエリスロー-DOPS誘導体(I)を得るために、下記の反応式で示されるようにロジウム系触媒を用いて接触還元することが好適である。



(式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は前記と同じ意味を有し、Xはハロゲンを示す。)

即ち、一般式(IV)で表される酸ハライドと一般式(V)で表されるイソニトリル化合物とを塩基性条件下で総合して得られる一般式(VI)で表されるオキサゾール誘導体を酸性条件下加水分解することにより一般式(VII)で表される化合物を得、さらにアミノ基をR₃-Xで示されるハロゲン化合物と反応させることによってケトーアミノ酸誘導体(II)を得ることができる。

(発明の効果)

本発明の方法においては、一旦スレオ/エリスロー-DOPS誘導体混合物を単離することなく、直接エリスロー-DOPS誘導体(I)を製造することができ、かつ光学活性なエリスロー-DOPS誘導体(I)を製造する場合においてもラセミー-エリスロー-DOPS誘導体(I)を一旦得た後、これを光学分割するという煩雑な操作を経ることなく、直接光学活性体を得ることができる。

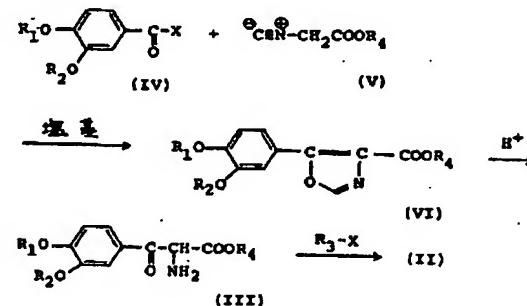
本発明により得られるエリスロー-DOPS誘導

フェニルセリンメチルエステル・塩基塩

(反応式中、*は不斉中心を示し、[RhCl(COD)]*はジクロロローピス(シクロオクタンジエン)ニロジウムであり、(+)-DIOPは(+)-2,3-O-イソプロピリデン-2,3-ジヒドロキシ-1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタンである。)

なお、還元方法に応じて適宜R₁、R₂、R₃およびR₄の保護基が選択される。

ここで、本発明における原料化合物であるケトーアミノ酸誘導体(II)は公知の方法、例えばSyo. Co., Inc., ZL 237 (1972)に記載の方法に準じて、例えば以下に示す反応式に従って製造することができる。



体(I)は適当な反応条件で保護基R₁、R₂、R₃およびR₄を各々脱保護反応に付すことにより、抗高血圧活性を有することが知られているエリスロー-DOPSへ導くことができる。

保護基の脱離は、例えばR₁、R₂が一緒にになったメチレン基は塩化アルミニウムによる処理、R₃がベンジルオキシカルボニル基の時は接触還元による処理、R₄がメチル基の時は塩基による処理等によって行われる。

(実施例)

以下、参考例および実施例をもって本発明を説明する。

参考例1 3,4-メチレンジオキシベンゾイルグリシンメチルエステルの合成

α-イソシアノ酢酸メチルエステル(14.2g)のテトラヒドロフラン溶液(250mL)にトリエチルアミン(59g)およびビペロニル酸クロライド(23.3g)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)を滴下した後、室温にて2日間攪拌を続けた。母液を減圧留去後、残渣を酢酸エチルに溶かし、

特開平2-172956(5)

飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、メタノールより再結晶して5-(3,4-メチレンジオキシ)フェニル-4-カルボメトキシオキサゾールを得た。融点130~132℃。

このオキサゾール誘導体(2.47g)を3N-塩酸(50mL)とメタノール(100mL)の混合液に懸濁させ50℃から60℃に加熱した。2時間後反応液が澄明な溶液となった後、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶し、ケトーアミノ酸エステルの塩酸塩を得た。融点170~171℃。

参考例2 3,4-ジベンジルオキシベンゾイルグリシンメチルエステルの合成

α-イソシアノ酢酸メチルエステル(624mg)、トリエチルアミン(3g)のベンゼン溶液(20mL)に、3,4-ジベンジルオキシベンゾイルクロライド(2.1g)のベンゼン溶液(20mL)を加え、7時間還流させた。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

無水酢酸を5mL加え80℃で数分間加熱した。反応液が澄明になった後、水を加え、さらに酢酸エチルで抽出し、有機層を分取し、重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジクロロメタン-ヘキサンから再結晶し、N-アセチル-3,4-メチレンジオキシベンゾイルグリシンメチルエステルを得た。融点99~101℃。

参考例4 N-ベンジルオキシカルボニル-3,4-メチレンジオキシベンゾイルグリシンメチルエステルの合成

上記参考例1で得られたグリシン誘導体5.47gにメタノール30mLを加え、氷冷下水酸化カリウム26.4gをメタノール10mLに溶かして滴下した。続いてベンジルクロロホルムート34.1gを滴下した。2時間後、不溶物を滤去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ジクロロメタン)で精製し、さらにメタノールから結晶化して、N-ベンジルオキシカルボニル-3,4-メチレンジオキシベ

- (溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し、5-(3,4-ジベンジルオキシ)フェニル-4-カルボメトキシオキサゾールを得た。融点106~108℃。

このオキサゾール誘導体(400mg)を3N-塩酸(5mL)とメタノール(10mL)の混合液に懸濁させ50℃から60℃に加熱した。7時間後反応液を減圧留去し、残渣に酢酸エチル、重曹水を加えた。有機層を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル/ジクロロメタン=1/1)で精製し、3,4-ジベンジルオキシベンゾイルグリシンメチルエステルを得た。

NMR(CDCl₃, TMS 内部標準)

δ(ppm) 2.25 (s, 2H), 3.65 (s, 3H),
5.0~5.2 (s, 5H), 6.8~7.7 (s, 13H)

参考例3 N-アセチル-3,4-メチレンジオキシベンゾイルグリシンメチルエステルの合成

上記参考例1で得られたグリシン誘導体1gに

ベンゾイルグリシンメチルエステルを得た。融点95℃。

実施例1 エリスロ-N-アセチル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリンメチルエステルの合成

上記参考例3により得られたケトーアミノ酸誘導体150mgのメタノール溶液(10mL)中に、5%パラジウム-炭素(1.5g)を加えた後、水素気流下、常温、常圧にて3時間攪拌を続けた。触媒を離別後、触媒より溶媒を減圧留去することにより、エリスロ-N-アセチル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリンメチルエステルを得た。(エリスロ/スレオ比=91/9)

実施例2 エリスロ-N-ベンジルオキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリンメチルエステルの合成

上記参考例4により得られたケトーアミノ酸誘導体50mgのメタノール溶液(5mL)に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム5.6gを加えた。10分後、

過剰の水素化ホウ素ナトリウムを少量の塩酸で分解した後、減圧留去した。残液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、エリスロ-N-ベンジルオキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリンメチルエステルを得た。(エリスロ/スレオ比=84/16)

実施例3 L-エリスロ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリンメチルエステルの合成

上記参考例1により得られたケトアミノ酸試験体13.7gをメタノール/ベンゼン(=1/2 v/v)混液(5ml)に溶解し、(+)-2,3-O-イソブロピリダン-2,3-ジヒドロキシ-1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン((+)-DIDOP)11.2g、(R)(C₂(COD))₂、(ジクロロービス(シクロオクタンジエン)ニロジウム)3.7gを加え、水素気流下4.5気圧で29時間搅拌した。反応液を減圧留去後、残液に水を加え、懸濁させた後、セライト通過し、滤液を再度減圧留去し、

L-エリスロ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリンメチルエステルを得た。(エリスロ/スレオ比>99/1)

光学收率: 12.3% ee

[(α)]_D²⁰=+6.9° (c=1, 1N HCl)

特許出願人 住友製薬株式会社

代理人 弁理士 高島 一
